

大規模健康診断データを用いた心血管腎代謝症候群 (CKM症候群) の 予後予測モデルと予防戦略の創出

佐藤 達也^{1,2}, 田中 希尚², 秋山 幸功³, 中田 圭^{2,4}, 古橋 真人²

1. 生理学講座 細胞生理学分野, 2. 内科学講座 循環病態内科学分野, 3. 脳神経外科学講座, 4. 社会医学講座 公衆衛生学分野

Integrative Prognostic Modeling and Preventive Strategy Development for Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome Based on Large-Scale Health Checkup Data and Pathophysiological Insights

Tatsuya Sato^{1,2} MD.PhD, Marenao Tanaka² MD.PhD, Yukinori Akiyama³ MD.PhD,
Kei Nakata^{2,4} MD.PhD, and Masato Furuhashi² MD.PhD.

1. Department of Physiology, 2. Department of Internal Medicine, 3. Department of Neurosurgery, 4. Department of Social Medicine.

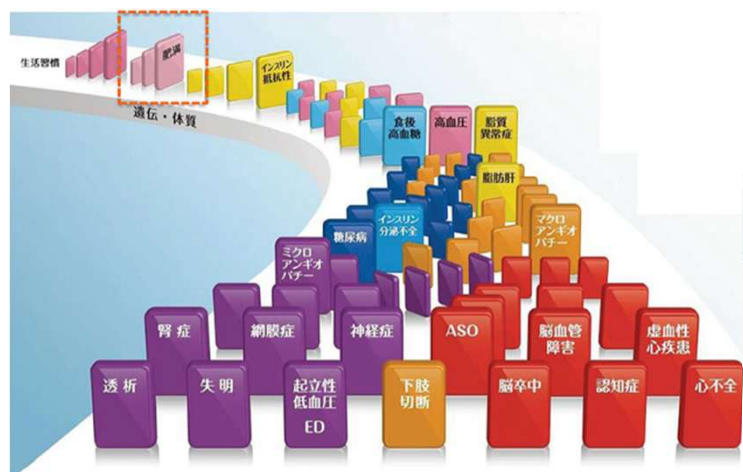


Figure 1. メタボリックドミノの概要. 伊藤裕. 日本臨牀. 2003, 61(10)より

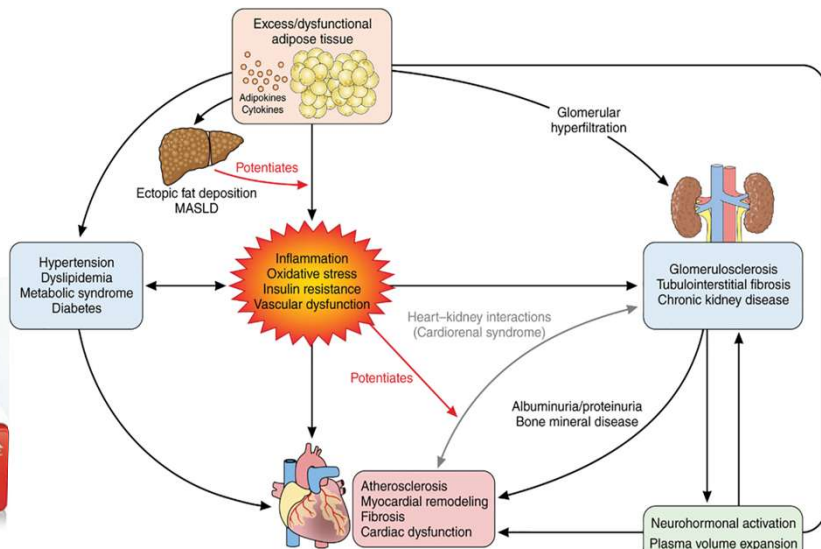


Figure 2. CKM症候群の病態生理の概要. Ndumele et al. Circulation. 2023;148:1606より

心血管・腎・代謝疾患の発症には高血圧、脂質異常症、糖尿病、肥満、脂肪性肝疾患など「いわゆる生活習慣病」が根底にある。2003年に、生活習慣の乱れがこの上流であるという概念「メタボリックドミノ」が提唱された (Figure 1)。2008年から「メタボ健診」と称する生活習慣の介入と早期治療啓蒙が始まった。これらは、本邦の心血管・腎・代謝疾患の予防に一定の効果をもたらした。一方で「生活習慣病」という言葉には、生活習慣だけで説明がつかない病態や行動療法から脱落してしまった症例の無視、偏見/スティグマに繋がりがうる問題を含んでいる。実際、最近のSGLT2阻害薬やインクレチン関連薬は、これらの「生活習慣病」のマネジメントと独立して心血管・腎・代謝疾患の発症を減らすことが示され、生活習慣の介入だけでなく、適切な薬剤で治療することの重要性が高まっている。このような中、2023年に米国心臓協会は、心血管・腎・代謝疾患の発症の中心に内蔵型肥満や脂肪細胞機能異常が関与し、早期治療の啓蒙とリスク層別化の観点から、Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome (CKM症候群) と称した新概念が提唱された。CKM症候群は、脂肪細胞機能異常・脂肪性肝疾患によるアディポカイン・酸化ストレスが上流であるという病態生理が明記され、病態として、生活習慣を基盤とした「ドミノ」よりも「臓器連関」に重きが置かれている (Figure 2)。

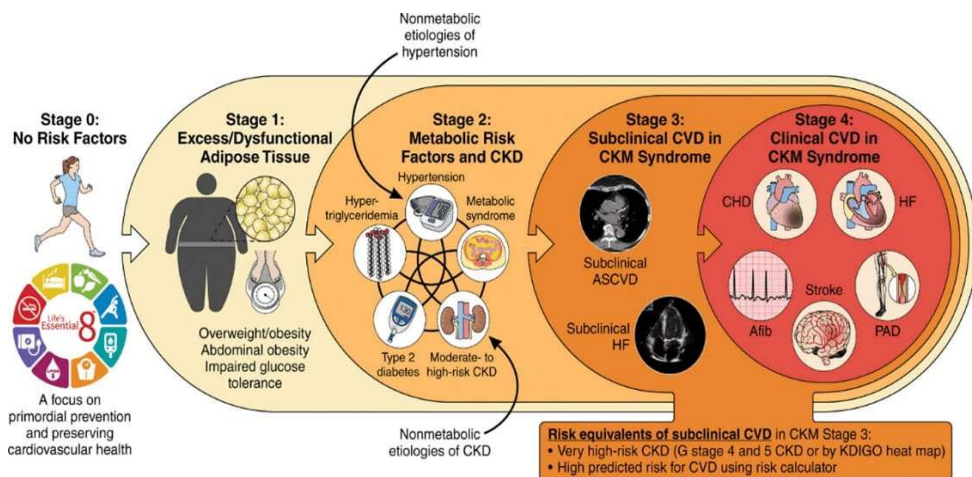
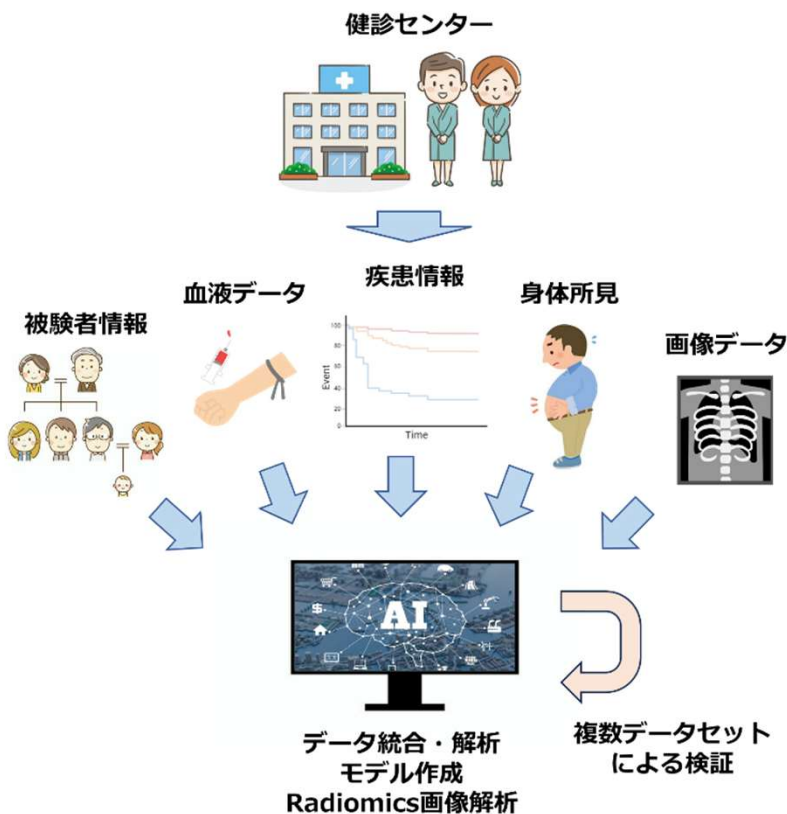


Figure 3. CKM症候群 health stage. Ndumele et al. Circulation. 2023;148:1636より

CKM症候群ではCKM health stage 分類が提唱されている (Figure 3):

- Stage 0: リスクなし
- Stage 1: 肥満・脂肪細胞機能異常
- Stage 2: 高血圧、脂質異常、2型糖尿病、慢性腎臓病、メタボリック症候群
- Stage 3: 非症候性の心血管腎障害
- Stage 4: 虚血性心疾患、心不全、心房細動、脳卒中、大動脈疾患、末梢動脈疾患

これら staging の妥当性は、米国成人約600万人を対象としたコホート研究を用いて検証されている (PREVENTモデル)。しかしながら、肥満の定義や病態が欧米人とは異なるアジア人・日本人でのヒートマップ・疾患発症/予後予測モデルは未だ確立されていない。また、CKM症候群の病態生理学的中核を担う脂肪性肝疾患の要素が含まれていないなど、今後解明すべき課題が多い。



前項で挙げた課題に挑むため、本研究では「大規模健康診断データを用いたCKM症候群の予後予測モデルと予防戦略の創出」を目標とする。研究手法としては以下の3段階を計画している。

1つ目に、札幌市にある溪仁会円山クリニックの健康診断受診者からなる約2万人のコホート研究(円山クリニック健診コホート研究)のデータセットを使用し、我々が最近適応した人工知能による各種機械学習モデル(Circ Rep. 2025;7(4):293-302, Clin Exp Hypertens. 2025;47(1):2449613, J Am Heart Assoc. 2025;14(6):e040279, J Gastroenterol Hepatol. 2024;39(7):1382-1393., Diabet Epidemiol Manag. 2024;13: 100191. J Atheroscler Thromb. 2024;31(6):931-952.)を応用し、本邦におけるCKM症候群のリスク層別化のヒートマップの確立を目指す。

2つ目に、北海道の常呂郡端野町(現:北見市端野町)と有珠郡壮瞥町の2町において1977年より継続されている前向きコホート研究である端野・壮瞥町研究の健診コホートのデータと残余サンプルを用い、通常の健診情報に加えたより多くの生体情報(心電図AI、Radiomics画像解析の適応、脂肪細胞由来の生理活性物質『アディポカイン』やミトコンドリア由来の生理活性物質『マイトカイン』等の各種バイオマーカー)と疾患発症・予後に関わる因子を網羅的に探索し、未知のCKM症候群の臓器連関因子の解明と発症・進展予防戦略の確立を目指す。

3つ目に、これらのデータベースによって構築した予後予測モデルに対し、異なるデータセット(大規模健診レセプトデータベース等)からの情報を統合し、汎化性能(Generalization Performance)の高い予測モデルの確立を目指し、実用可能な心血管腎疾患予測アプリケーションを開発する。

以上の3つのアプローチを統合的に展開することで、CKM症候群のリスク層別化から発症・進展機序の解明、さらには予後予測モデルの社会実装に至るまで、一連の流れを包括的に捉えた研究体制を構築する。研究の概要の模式をFigure 4に示す。

本研究は、わが国におけるCKM症候群対策の基盤となるデータ駆動型医療の確立を目指すものであり、個別化予防戦略の実現や健康寿命の延伸に資する成果が期待される。

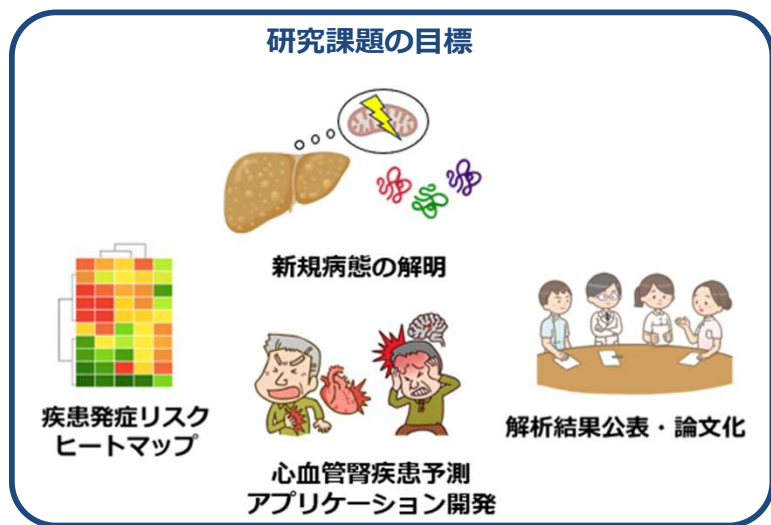


Figure 4. 研究の概要

本研究にて期待される成果

1. 学術的成果:

CKM症候群の予防戦略確立、新規病態生理の発見、新規治療標的の探索

2. 実用的成果:

個別化リスク評価と予防戦略を確立し、実地医療現場に役立つ実用性に繋げる

3. 将来の展望:

日本全体のヘルスケアと予防医療に貢献し、医療財政の健全化にも寄与したい

5S-GlcNHexによるHFpEF・糖尿病の治療法開発

医学部 薬理学講座 助教 舘越 勇輝

5S-GlcNHex: A Potential Pharmacological Agent for Treating HFpEF and Diabetes

Yuki Tatekoshi, MD, PhD Assistant Professor, Department of Pharmacology

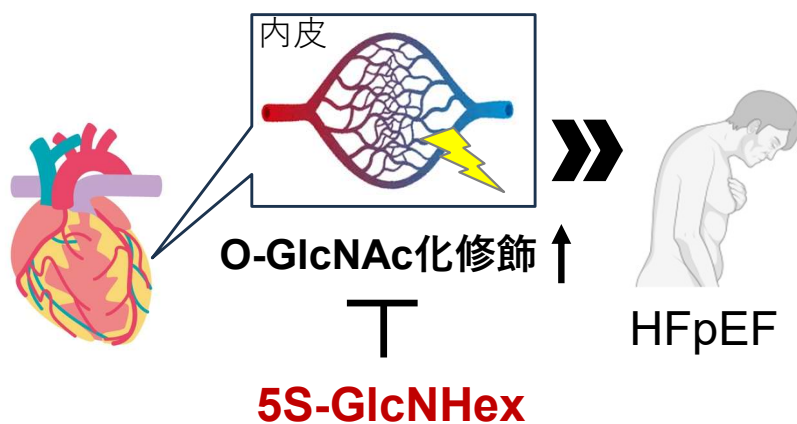
概要

左室駆出率の保たれた心不全 (HFpEF) ・糖尿病を罹患した個体では、種々の細胞でタンパク質のO-GlcNAc化修飾が増加し病態進展に関わる。本研究では近年新規合成されたO-GlcNAc化阻害活性をもつ化合物である5S-GlcNHexが、HFpEF・糖尿病の新規治療薬として有用な可能性を示した。

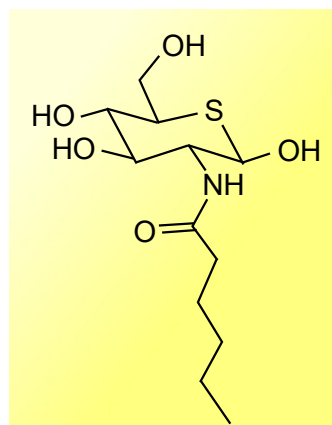
背景

O-GlcNAc化はタンパク質の翻訳後修飾の一種で、様々なストレスを誘因として上昇する。我々はHFpEFを罹患した心臓の内皮細胞ではO-GlcNAc化タンパク質が増加し、心肥大や心臓拡張機能障害に寄与することを示した。

課題点：難水溶性、低い生体膜通過性、標的蛋白質への特異性欠如、細胞毒性といった問題点のため、*in vivo*で使用可能なO-GlcNAc化阻害剤が限られていた。



5S-GlcNHex



特徴

- ✓ 親水性と疎水性の両立
= **高い溶解性と膜透過性の両立**
- ✓ *in vivo*で用量・時間依存性を確認
= **創薬に向けたスクリーニング系への有用性**
- ✓ 心不全・糖尿病の改善効果
= **創薬ニーズの高い領域をカバー**

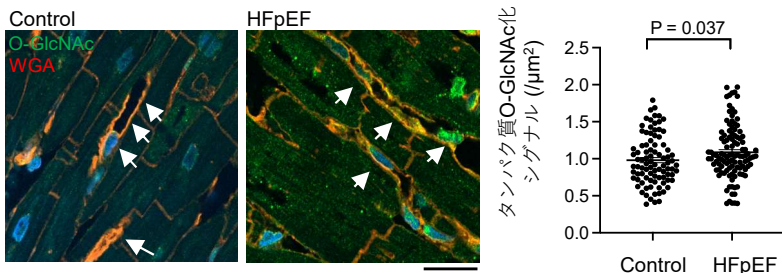
Liu et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2018

主要データ

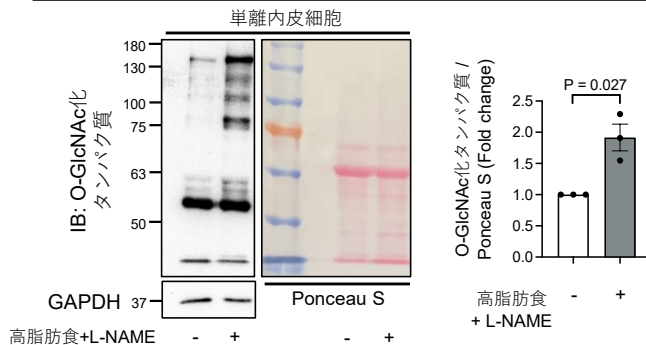
✓ HFpEFにおけるO-GlcNAc化の増加

HFpEFを罹患した心臓では、ヒト患者・モデル動物で再現性を持って心臓内皮細胞のタンパク質O-GlcNAc化修飾が増加している。

免疫染色：ヒトHFpEF患者心臓

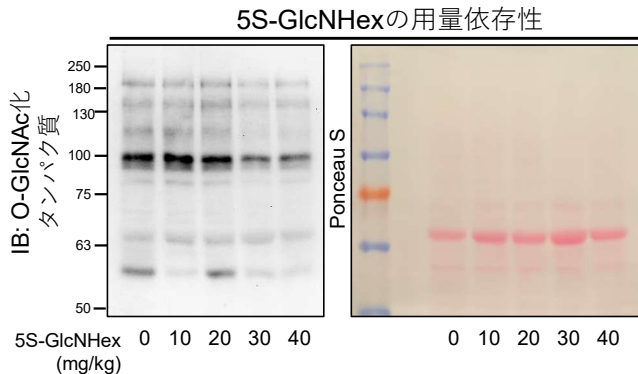
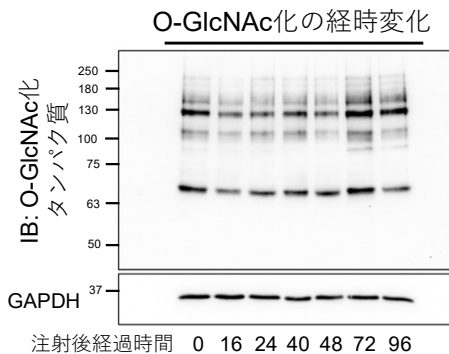
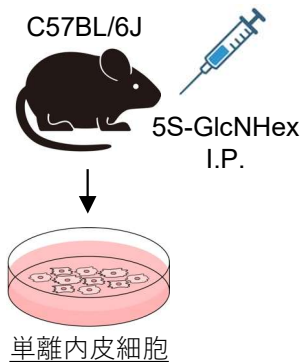


WB法：HFpEFモデルマウス心臓内皮細胞



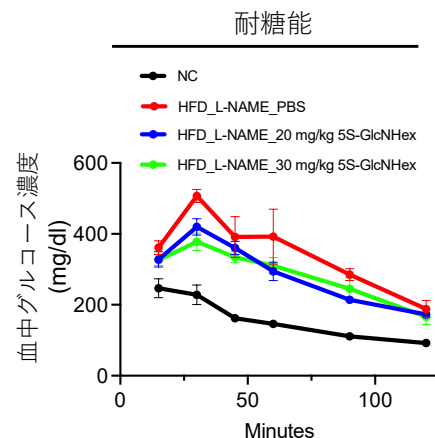
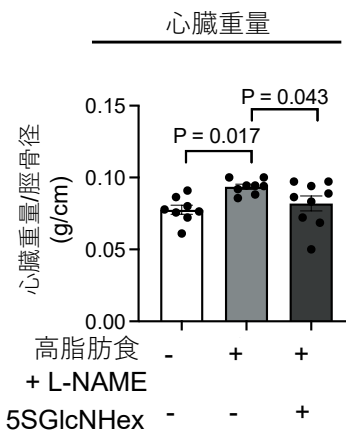
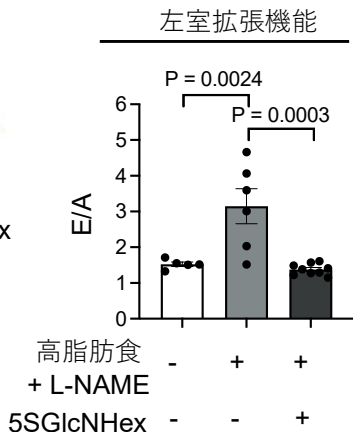
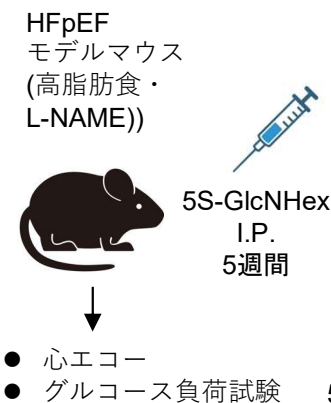
✓ 5S-GlcNHexの用量・時間依存性

マウスへの腹腔内注射により、心臓内皮細胞における5S-GlcNHexの用量・時間依存的なタンパク質O-GlcNAc化修飾の阻害効果が確認された。



✓ 5S-GlcNHexのHFpEF・糖尿病治療効果

5S-GlcNHexの投与は、HFpEFモデルマウスの左室拡張機能障害、心肥大、耐糖能異常を有意に軽減した。



p53誘導アポトーシス阻害遺伝子の抑制による癌治療

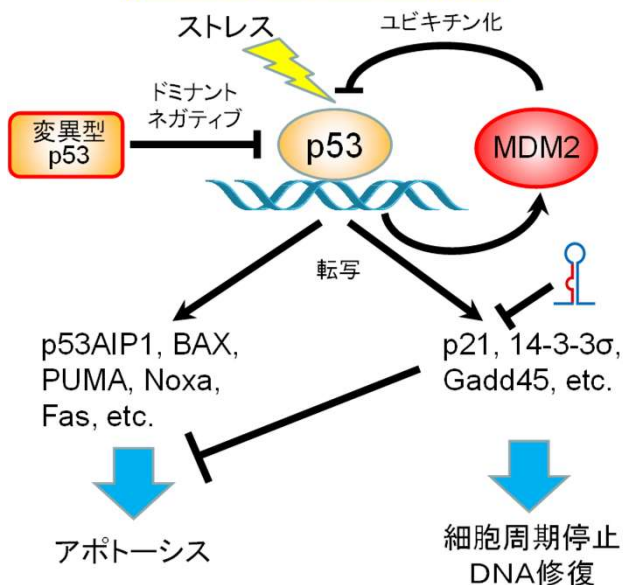
ゲノム予防医学講座ゲノム医科学分野 井戸川雅史, 佐々木泰史, 時野隆至

A single adenovirus co-expressing p53 and p21-targeting artificial microRNAs improves therapeutic outcome in cancer

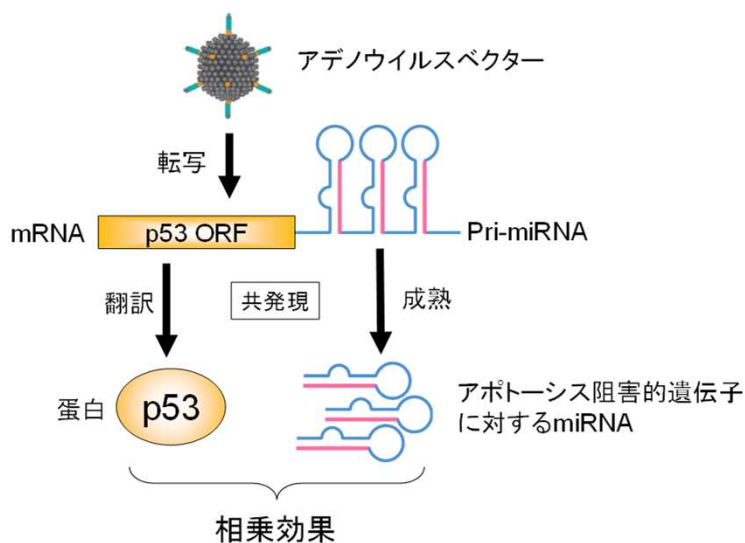
Masashi Idogawa, MD, PhD, Yasushi Sasaki, MD, PhD, Takashi Tokino, PhD

Dept. of Medical Genome Sciences

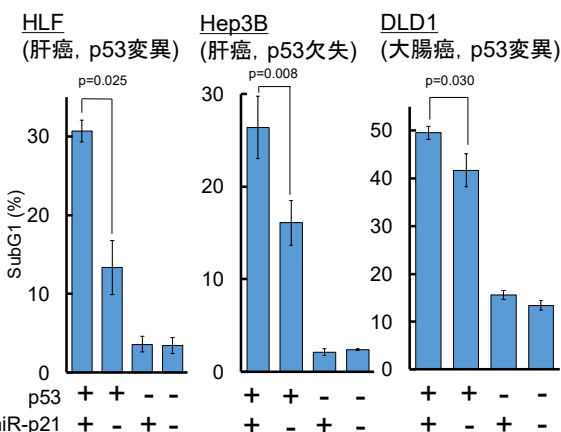
p53によるアポトーシス制御



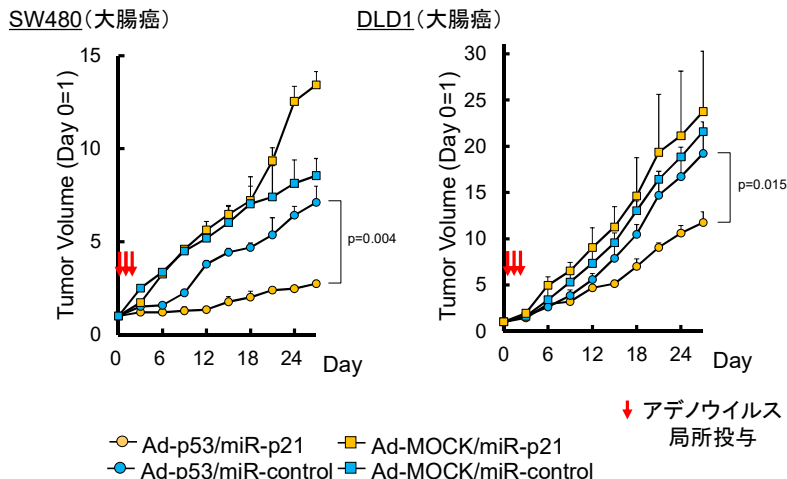
p53とmiRNAの共発現による癌治療



p21に対するmiRNAとp53の共発現によるアポトーシス増強



p53/miR-p21共発現アデノウイルスによる治療効果(マウスモデル)



p53とそのアポトーシス阻害遺伝子p21を抑制するmiRNAのアデノウイルスによる共発現が癌治療効果を増強する。

Idogawa, et al. Clinical Cancer Research 2009.

日本国特許第5630769号 アポトーシス誘導剤
米国特許US8686127 Apoptosis Inducer
中国特許ZL 200980121910.2

《連絡先》 札幌医科大学附属研究連携推進機構
TEL:011-611-2111(内線21570) email:chizai@sapmed.ac.jp

放射線誘発口腔粘膜炎症マウスモデルの開発

社会医学講座衛生学分野 大橋 伸英

Development of mice model of radiation-induced oral mucositis.

Nobuhide Ohashi DDS, PhD

Department of Social Medicine, Division of Hygiene

- ✓手術・化学療法・放射線療法を用いた集学的ながん治療で抵抗力の低下
→口腔環境の悪化につながり、全身に悪影響



口腔粘膜炎症の重篤化を防ぐことが治療完遂率の向上につながる

- ✓放射線誘発口腔粘膜炎症 (Radiation-induced Oral Mucositis; RIOM) は頭頸部がんに対する放射線治療で高頻度に出現
- ✓治療法は対症療法が主であり、原因療法はない⇒効果的な治療法開発が進んでいない

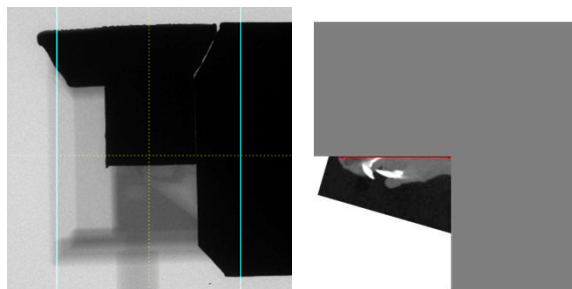
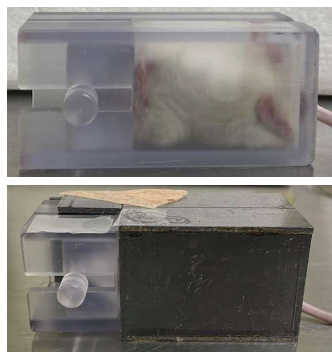
**小動物に対するRIOM発症の再現性が担保された
実験動物モデルがないことが問題**

新規技術

口腔領域をターゲットにした放射線照射・遮蔽装置の開発

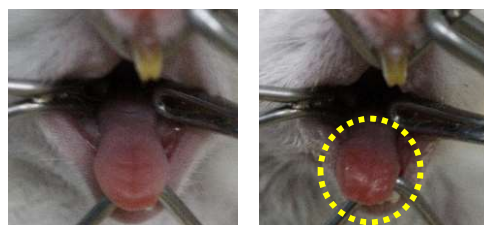


3Dプリンターでのマウスの固定器具の造形
と放射線遮蔽装置



放射線領域を口腔領域に局限するための鉛遮蔽

マウスの脳・咽頭領域に対する過照射を防ぐ
⇒口腔領域に再現性のあるRIOM発症が可能



Control

RIOM

マウスのRIOM

実用新案登録 3251725号 小動物用の遮蔽器具

＜連絡先＞ 札幌医科大学附属研究連携推進機構

TEL:011-611-2111(内線21570) email:chizai@sapmed.ac.jp

慢性炎症疾患の背景にある免疫病態の解明と臨床への応用

免疫学研究所 免疫制御医学部門 池上 一平、亀倉 隆太、一宮 慎吾

Study of immunopathology underlying chronic inflammatory diseases and clinical application

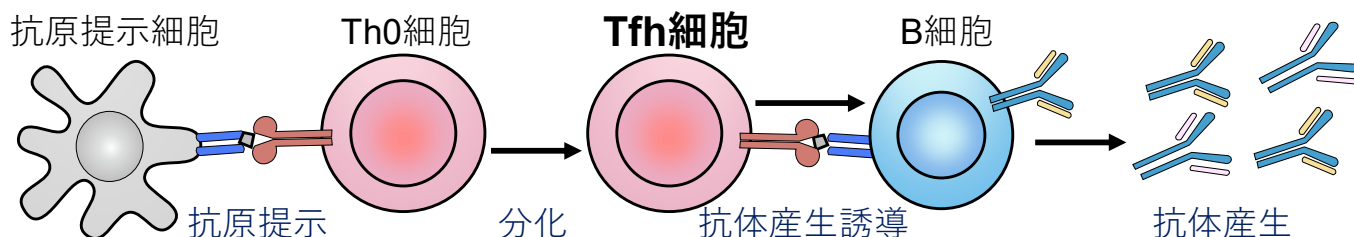
Ippei Ikegami, Ryuta Kamekura, Shingo Ichimiya

Department of Human Immunology, Research Institute for Immunology

免疫応答遷延化の新規要因に基づくアプローチ

高親和性抗体の産生を調節する濾胞ヘルパーT(Tfh)細胞の病態研究

【Tfh細胞の分化・機能と研究課題】

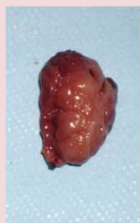


自然免疫とTfh細胞の相互作用

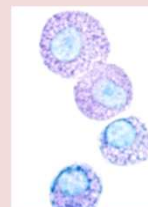
Tfh細胞の機能制御・可塑性

【研究手法と得られた成果】

臨床検体の解析



動物モデルの解析

CRISPR/Cas9による
コンディショナル
遺伝子欠損マウスBob1によるCD4⁺ T細胞の機能調節機構*Eur J Immunol.* 2016.*Biochem Biophys Res Commun.* 2019.

Bob1によるメモリーTfh細胞制御機構

Commun Biol. 2024.

IL-9のTfh細胞を介した液性免疫制御作用

Front Immunol. 2024.IgG4関連疾患とPD-1^{hi}BCL6^{hi}Tfh細胞*J Immunol.* 2017.*Front Immunol.* 2022.

Tfh細胞とTph細胞の協調による慢性炎症

Curr Opin Rheumatol. 2019.CX3CR1⁺ Tph細胞が介在する組織障害*Mod Rheumatol.* 2021.

血液Tfh細胞サブセットの生理的機能変容

J Hum Genet. 2017.

特発性肺線維症の病態形成とTfh細胞

Respir Res. 2019.アトピー性気管支喘息の重症度および
SLIT治療反応性とTfh細胞*Allergol Int.* 2020.*Front Immunol.* 2023.IL-36 γ が介在する掌蹠膿疱症の皮膚病理*J Invest Dermatol.* 2020.*J Dermatol Sci.* 2023.

IL-9 – PYY連関による慢性皮膚炎症

J Invest Dermatol. 2022.

腹部大動脈瘤の病態形成とTfh細胞

J Am Heart Assoc. 2025.

＜連絡先＞ 札幌医科大学附属研究連携推進機構

TEL:011-611-2111(内線21570) email:chizai@sapmed.ac.jp

神経免疫疾患の新規バイオマーカーの開発

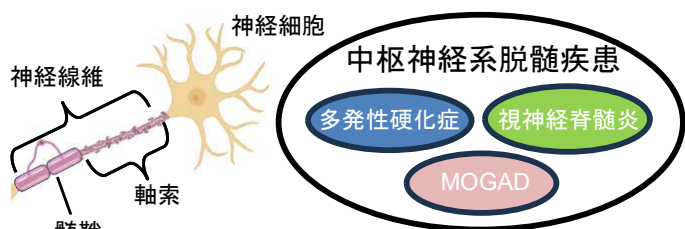
内科学講座 神経内科学分野 種本 真将, 岩原 直敏, 久原 真
免疫学研究所 免疫制御医学部門 池上 一平, 一宮 慎吾

Development of Novel Biomarkers in Autoimmune Neurological Diseases

Masanobu Tanemoto MD, Naotoshi Iwahara MD, PhD, Shin Hisahara MD, PhD, Department of Neurology
Ippei Ikegami PhD, Shingo Ichimiya MD, PhD, Department of Immunology, Research Institute for Immunology

MOG抗体関連疾患における課題解決に向けた研究

(1) MOG抗体関連疾患(MOGAD)とは



MOG抗体関連疾患(MOGAD)は自己免疫性の機序で中枢神経線維周囲の髄鞘が破壊され、四肢の麻痺や失明を起こしうる疾患である。MOGADでは自己抗体である抗MOG抗体の測定により多発性硬化症(MS)や視神経脊髄炎といった疾患との鑑別を行い、**早期治療介入により予後の改善が期待できる。**

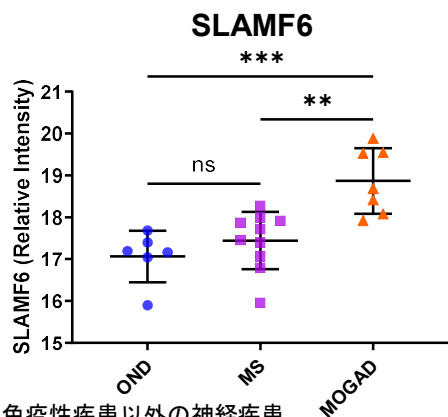
(2) MOGADの診療における課題

① 診断の指標

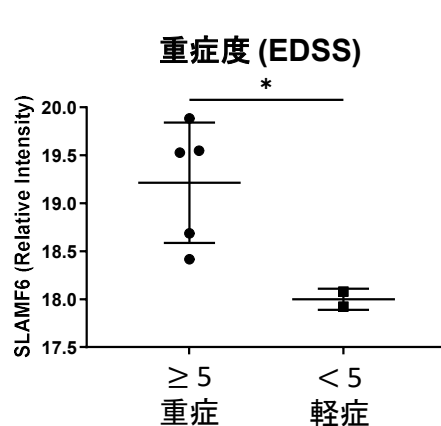
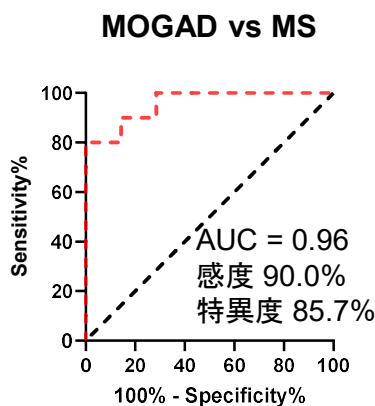
末梢血ならびに脳脊髄液(CSF)の抗MOG抗体はLive-cell based assay法で測定するが、保険適用ではない。さらに、抗MOG抗体が弱陽性の場合やCSFでのみ陽性の場合には、画像検査が主体の診断により、他の中枢神経系脱髄疾患と区別する必要があるため、**抗MOG抗体を補助する要素が必要である。**

② 病勢の指標

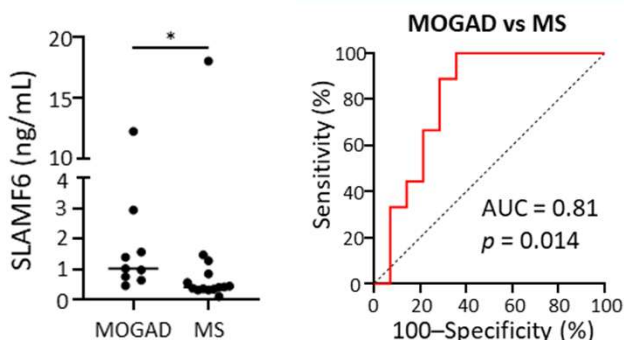
MOGADでは一定期間後に治療中止が可能な場合があるため、**予後予測や治療終了の目安となる指標が求められている。**



OND: 免疫性疾患以外の神経疾患



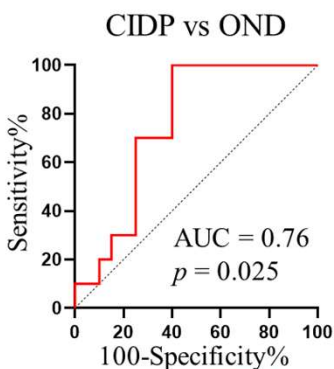
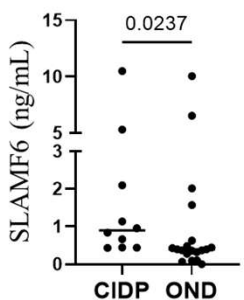
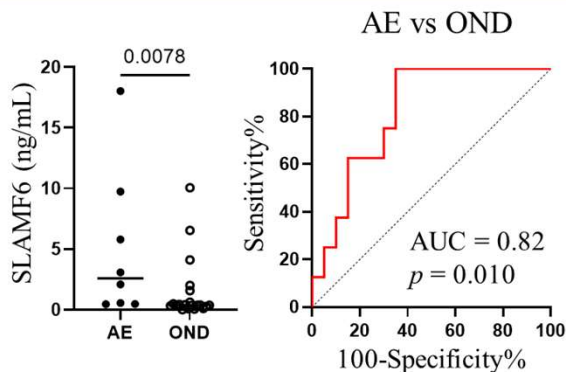
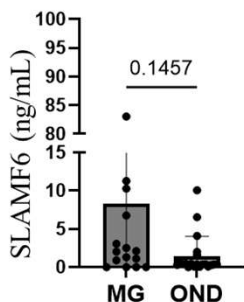
MOGAD患者の脳脊髄液中細胞外小胞のSLAMF6はMSとの鑑別に有効である。



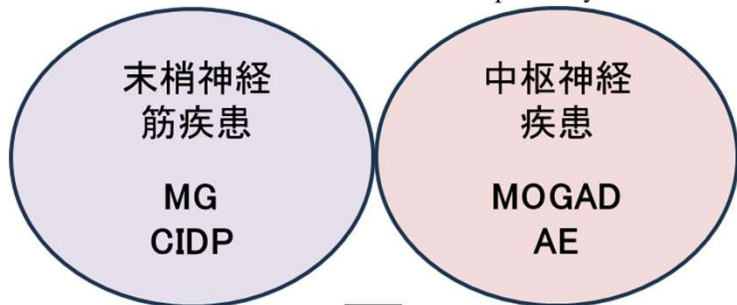
MOGAD患者では血清中においてもSLAMF6が高値を示し、MSとの鑑別における良い指標となり得た。

SLAMF6がMOGADの診断と病勢評価に有用であることを発見した。

様々な神経免疫疾患のバイオマーカーへの応用

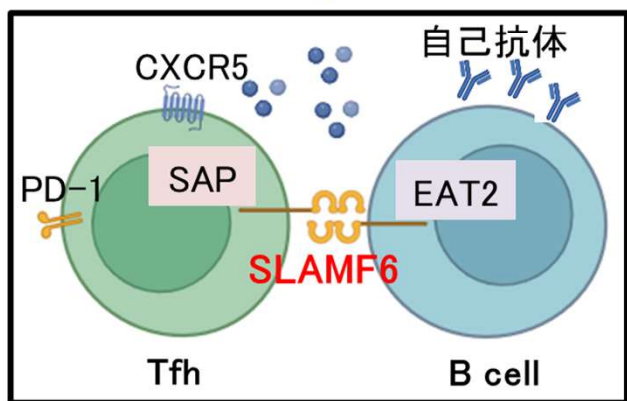


重症筋無力症 (MG), 自己免疫性脳炎 (AE), 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) など神経免疫疾患において, 自己抗体の検出によらず, SLAMF6は高値を示す傾向が確認された。

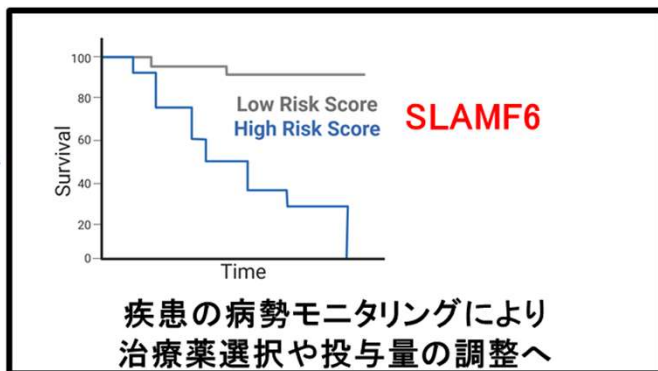


自己抗体の検出 **SLAMF6**

抗体の検出に依存しない新規診断項目として, 早期診断・治療に寄与する



Tfh細胞-SLAMF6-B細胞軸が抗体依存性自己免疫性疾患の病態に重要である



特許情報: PCT/JP2026/016258
「診断方法及び診断キット」

SLAMF6がMOGADなどの神経免疫疾患の早期診断と病勢評価に有用であり, 臨床検査としての社会実装を進めたい。

画像診断支援AIの支援対象拡大に関する開発・事業化

脳神経外科 准教授 秋山 幸功

Development and Commercialization Regarding the Expansion of Target Application for Computer-Aided Diagnosis (CAD)

Yukinori Akiyama MD, PhD

Department Neurosurgery, Sapporo Medical University

はじめに

脳腫瘍は大きく原発性(図1)と転移性(図2)に分けられ、前者は10万人あたり12-22人/yr発病率とされ、本邦では年間1万3,000人-1万4,000人程度とされる。一方後者は報告はすくないものの全癌患者の10-30%程度に脳転移が発症するとされ、5-10万人が発症するとされている。

それらの患者のCT,MRIの診断は、脳外科医、放射線科医が主に行っているものの、施設によっては原発巣の主治医(専門外)が行うことも多く存在している。その際、「見逃し」が大きな問題となる。そこで、スクリーニングの手助けとなるソフトウェアの開発を目的とした。

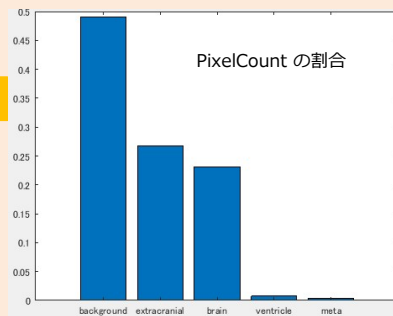
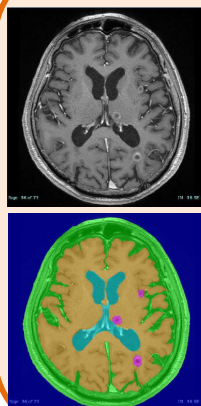


図1

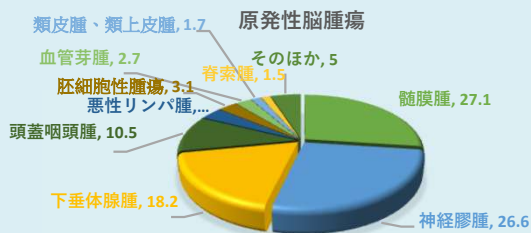
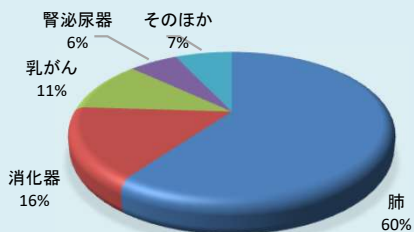


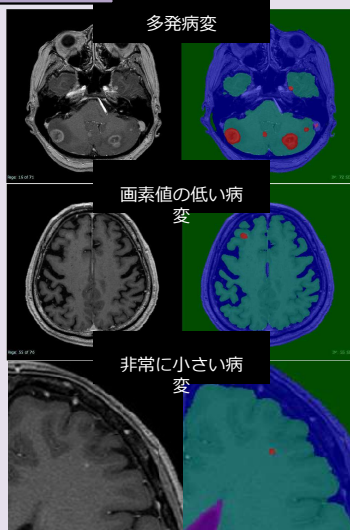
図2



方法

- 2018-2019年脳腫瘍の診断を受けた96名を対象とし、各患者より造影MRI画像を収集。
- 学習用、評価用に患者単位で分配
- 評価用画像は脳外科専門医により(1)周囲(組織外)、(2)頭蓋外、(3)脳実質、(4)髄液腔、(5)病変(腫瘍)の5分類を行い、トレーシングによる segmentationを行う
- 学習用に面積をPixel countし、その逆数を重みづけとして学習に導入
- 畳み込みネットワークにて学習、モデル保存を行った。

結果



腫瘍detection評価について、モデルをこれまで学習には使用されていない評価用のMRIにて行った。
多発病変、画素値がひくく、周囲の脳組織と見極めが難しい病変、非常に小さな病変をうまくdetectionした。
現時点でのSensitivityが96%、PPV (Positive Predictive Value) は83.0%、F1-scoreは89%であった。

Tumor Total #	False Negative	False Positive	False Positive (Intracranial)
326	13	76	64

True Positive: 313, False Negative: 13
False Positive 64, True negative: N/A

Sensitivity: 96.0%
PPV (precision): 83.0% (TP/TP+FP)
F1-score $2 \times \text{Sensitivity} \times \text{PPV} / (\text{Sensitivity} + \text{PPV})$ 89.0%

今後

さらなる画像データの収集ならびに segmentation を行った dataset の拡充、さらに学習、評価モデルの改善を行っていく予定である。

特願2023-552958
欧州: EP22878613.3
米国: 18/699,133

<<連絡先>> 札幌医科大学附属研究連携推進機構

TEL:011-611-2111(内線21570) email:chizai@sapmed.ac.jp

感染部位特異的細菌感染症治療法の確立に向けた vivoEF 阻害剤の検索

微生物学講座 佐藤 豊孝

(現所属:北海道大学 大学院獣医学研究院 獣医衛生学教室)

Screening of vivoEF inhibitors for site-specific therapy against bacterial infections

Toyotaka Sato, PhD

(Current affiliation: Department of microbiology, faculty of veterinary medicine, Hokkaido university)

従来の抗菌薬開発での課題

<耐性菌制御の問題点>

1. 既存抗菌薬の性質=病原菌・常在菌/感染部位・非感染部位問わず選択圧
2. 新規標的因子が未発見=多剤耐性菌へのアプローチの困難さ
3. 新規抗菌薬開発の減少=新系統の開発はほぼない

<ブレイクスルーへの鍵>

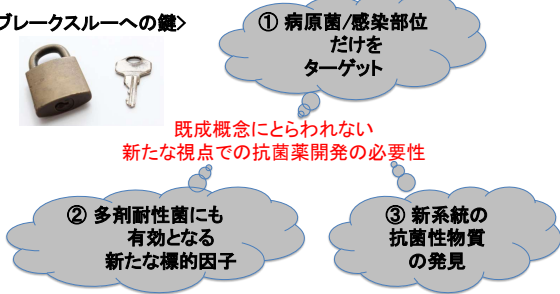


図1. 耐性菌制御への問題点とブレイクスルーへの鍵

使用による選択圧を病原体・感染部位に限定し、多剤耐性菌にも有効な新系統の抗菌薬開発の必要性

vivoEF 阻害剤と『感染部位特異的治療』の可能性

<Bacterial factor of interest>

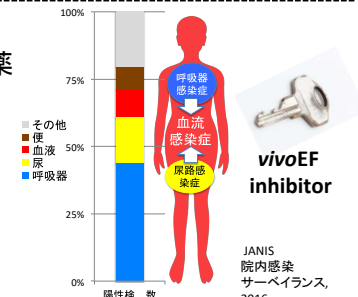
一般的な培養法では菌の発育に影響を与えないが、感染部位などの特定の生体内で菌の発育・生存に必須となる細菌因子

→ *in vivo* bacterial Essential Factor = vivoEF



例) 血液内での vivoEF の阻害 → 敗血症への新規治療薬

現在実施中の研究 vivoEF と vivoEF 阻害剤をセットで網羅的に同定



<国内外での動向>
・先行化合物は未同定

vivoEF とその阻害物質 (vivoEF 阻害剤) の組み合わせにより、課題①-③を克服可能に。

vivoEF 阻害剤のスクリーニング

特許第7515092号、特願2022-188212

adding *in vivo* components in medium
= adding serum (blood components) in medium



Compound	Antibacteriosidal effect		vivoEF inhibitors
	Serum (1st screening)	without serum (2nd screening)	
Compound A	-	-	×
Compound B	+	+	×
Compound C	+	-	□

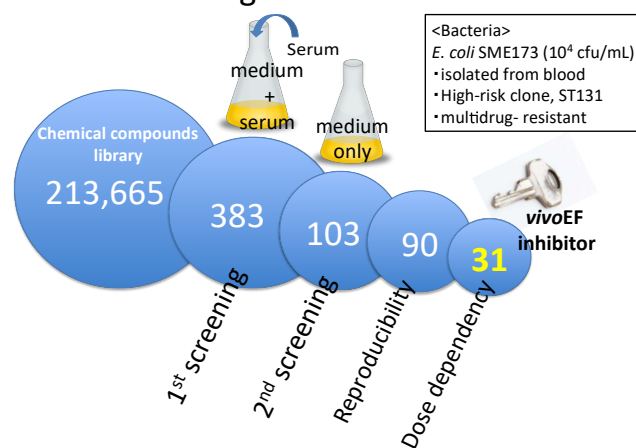
Compound A : Not antimicrobials

Compound B : General antimicrobials
(= general antimicrobial screening so far)

Compound C : Antimicrobials **only in the blood**
(= vivoEF inhibitors in blood stream infections)

vivoEF 阻害剤のスクリーニング結果

Screening of vivoEF inhibitors



生体内成分存在下でのみ抗菌活性を示すものを対象 = 従来の抗菌活性物質の検索では検出できないものを対象

vivoEF 阻害剤の特徴

- ① 生体内成分存在下でのみ抗菌活性を示す = 選択圧がかかる部位が感染部位に限定
- ② 既存抗菌薬とは異なる細菌因子を標的 = 多剤耐性菌にも有効
- ③ 既存抗菌薬とは異なる化学構造 = 新規系統の抗菌薬となり得る可能性

<<連絡先>> 札幌医科大学附属研究連携推進機構
TEL:011-611-2111(内線21570) email:chizai@sapmed.ac.jp

vivoEF inhibitor

